Tetania parathyreopriva und Hyperparathyreosis.

(Experimentelle Studie aus der chirurgischen Klinik in Basel.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Marjan Minkiewitsch
aus Marjampol (Russland).

BASEL
Friedrich Reinhardt, Universitätsbuchdruckerei
1908.

Tetania parathyreopriva und Hyperparathyreosis.

(Experimentelle Studie aus der chirurgischen Klinik in Basel.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Marjan Minkiewitsch
aus Marjampol (Russland).

BASEL
Friedrich Reinhardt, Universitätsbuchdruckerei
1908.

„Quidquid agis, prudenter agas
et respice finem....."

Die Frage nach der Bedeutung der „Epithelkörperchen" für den tierischen, respective menschlichen Organismus gewinnt immer mehr an Platz in der Literatur der neuesten Zeit. Und das ist kein Wunder. Wollen wir nur in Betracht nehmen die scheinbar unbeachtenswerte Kleinheit dieser Organe einerseits, und die schweren Störungen der Lebensvorgänge, die der Wegfall der Epithelkörperchen herbeizuführen vermag anderseits, so erscheint auf den ersten Blick die Feststellung des ursächlichen Zusammenhanges zwischen diesen beiden Erscheinungen als etwas Unglaubliches, sogar Paradoxes. Und doch ist dieser Zusammenhang jetzt zur Tatsache geworden.

Damit aber sind die Akten noch nicht geschlossen. Es treten immer neue Fragen hervor, deren Beantwortung bald vom klinisch-praktischen, bald vom rein wissenschaftlichen Standpunkte aus nicht nur erwünscht, sondern auch dringend notwendig erscheint. Das ist der Grund, warum in der letzten Zeit so viel in dieser Beziehung gearbeitet wurde. Es gibt jedoch ein Gebiet in dieser Frage, das bis jetzt noch wenig berücksichtigt wurde, nämlich — die Transplantation der Epithelkörperchen.

Auf Anregung von Prof. Wilms beabsichtigte ich, mich mit der Beantwortung dieser Frage etwas eingehender zu beschäftigen. Und zwar habe ich die Einverleibung einer grossen Zahl der Epithelkörperchen den Ratten unter der Zurücklassung ihrer eigenen Epithelkörperchen vorgenommen, um die klinischen Erscheinungen und das pathologisch-anatomische Bild dieser, ich möchte sagen, „Hyperparathyre-

osis“ studieren zu können. Inwieweit dies mir gelungen ist, werden wir aus dem Folgenden ersehen.

Ich möchte zuerst einige Daten aus der Anatomie und der Physiologie der Epithelkörperchen vorausschicken und ferner ihre Beziehung zu Tetanie besprechen, damit diese kleine Arbeit etwas in sich Abgeschlossenes darstellen könnte.

„Epithelkörperchen“, auch „glandulae parathyreoideae“ genannt, sind ganz kleine, konstant vorkommende Organe von drüsenähnlichem Bau und paariger Anordnung in der Nachbarschaft der Schilddrüse. Ihre Zahl und Lage ist bei verschiedenen Tierarten verschieden, aber innerhalb derselben Arten ziemlich konstant. Fast alle Tiere haben wenigstens je 2 „Ek“(=Epithelkörperchen) jederseits — ein sogenanntes „inneres“ und ein — „äusseres“. Es gibt jedoch auch Tiere, bei denen nur ein „Ek“ jederseits vorhanden ist. Die Ratten z. B., die mich hier in erster Linie interessieren, besitzen im allgemeinen nur 2 „Ek“. Ihre Grösse beträgt dabei nicht ganz ein Millimeter.

Was nun das entwicklungsgeschichtliche Vorkommen dieser winzigen Gebilde anbelangt, so herrschen zurzeit darüber sehr streitige Meinungen. Die „Ek“ hängen in dieser Beziehung ganz bestimmt mit dem Epithel der Kiemenspalten zusammen. Die meisten Autoren sind der Meinung, dass das „innere Ek“ von der 3., das „äussere“ von der 4. Kiemenspalte ausgehe. Die anderen aber sprechen sich entschieden für eine einzige symmetrische Anlage, aus der die „Ek“ hervorgehen sollen, aus. Ihre Multiplizität ist nun nach dieser Auffassung auf eine sekundäre Abschnürung von Epithelmassen des ursprünglich einheitlichen Körpers zu beziehen. Damit wäre es erklärlich, warum man diese Organe so häufig in wechselnder Zahl findet.

In der weitaus meisten Zahl der Fälle liegen die „Ek“ an der hinteren Fläche der Schilddrüsenseitenlappen. Bei den Ratten sind sie in die Seitenlappen der Schilddrüse ein-

gelassen, und zwar im Bereiche der lateralen Kante, oder sogar noch weiter nach rückwärts. Die „Ek“ sind hier nach sorgfältiger Blosslegung der Schilddrüse ziemlich gut sichtbar, und treten deutlich in Form runder gelblicher Flecke aus dem braunroten Farbengrund der Schilddrüsensubstanz hervor. Das hängt aber viel von den Blutfüllungsverhältnissen ab, sodass man zuweilen nicht imstande ist, die „Ek“ von dem Schilddrüsengewebe zu unterscheiden. Die Verhältnisse werden noch ungünstiger, wenn beim Suchen ein kleines Gefäss oder die Schilddrüse selbst verletzt wird und das Blut das Operationsfeld zu überschwemmen beginnt, was bei der Entfernung der „Ek“ nicht zu vermeiden ist. Im Grossen und Ganzen aber bietet das Auffinden der „Ek“ trotz ihrer Kleinheit bei einiger Uebung keine grossen Schwierigkeiten, vorausgesetzt, dass sie sich an der typischen Stelle finden. Die Lageanomalien kommen ziemlich selten vor. Dieser Umstand ist sehr willkommen, weil er die Operation bedeutend erleichtert. In anderer Beziehung aber ist die Ratte kein gutes Versuchstier — ihre „Ek“ nämlich sind klein, nicht nur relativ, sondern auch absolut, so dass die Manipulation mit diesen recht winzigen Organen keineswegs allzu leicht ist.

Um mich zu überzeugen, dass die früher erwähnten „gelblichen Flecke“ tatsächlich die erwünschten Epithelkörperchen sind, und um mich auf diese Weise vor den späteren unangenehmen Ueberraschungen schützen zu können, bemühte ich mich, zuerst mikroskopische Präparate dieser gelblichen Körperchen zu machen.

Die feine histologische Struktur*) der Epithelkörperchen ist absolut charakteristisch; die Verwechselung mit einem anderen Organ ist nicht möglich.

Bei der schwachen Vergrösserung sieht man ein kompaktes zellenreiches Gebilde, das auf den ersten Blick leicht von dem Schiddrüsengewebe zu unterscheiden ist. Es ist allseitig mit einer feinen bindegewebigen Kapsel von

*) Ich folge dabei beinahe ganz der von Benjamins gegebenen Schilderung.

der Umgebung abgegrenzt. Manchmal, aber gar nicht häufig, kommt eine angedeutete Lappenbildung vor. Diese „Lappen“ sind gewöhnlich nicht vollständig in ihrer ganzen Ausdehnung getrennt und in einer gemeinsamen Bindegewebshülle eingeschlossen. Sie kommen dadurch zustande, dass an einer Stelle, die man als „Hilus“ bezeichnen kann, ziemlich feste bindegewebige Septa, die für die genügende Blutversorgung des Organes nötigen Gefässe enthalten, in das Innere der Drüse eintreten. Bald nach ihrem Eintritt lösen sich diese Septa in ein feines Netzwerk auf, das das eigentliche Stroma des Organes bildet, und allenthalben mit der Kapsel im Zusammenhang steht. In den Maschen des bindegewebigen Stromas liegen die charakteristischen Parenchymzellen, deren eigentümliches Aussehen auf den ersten Blick „viel an pflanzliches Gewebe erinnert“ (Walbaum).

Stellenweise treten die Parenchymzellen zu mehr oder weniger soliden Follikeln zusammen, in deren Zentrum nach manchen Autoren Kolloidkügelchen entstehen sollen. Es ist mir niemals gelungen die Kolloidbildung in dem normalen Epithelkörperchen zu beobachten. Benjamins betrachtet dieses Kolloid als konstantes, aber nebensächliches und zwar als Degenerationsprodukt.

Im Parenchym selbst kann man im groben zwei Zellengruppen unterscheiden, zwischen denen alle möglichen Übergänge vorkommen können; es sind — die „Hauptzellen“ und die sogenannten „oxyphilen“ Zellen.

Die Hauptmasse besteht aus polygonalen Zellen, die im Durchschnitt etwas grösser sind als diejenigen der Thyreoidea. Diese Zellen zeichnen sich aus durch sehr schwache homogene Färbung des Protoplasmas und durch starkes Tinktionsvermögen ihrer Membran. Ihre Kerne sind ziemlich gross, nicht sehr intensiv färbbar, mit deutlich gezeichnetem Chromatingerüst. Hie und da sieht man im Inneren des Protoplasmas homogene Kügelchen und Vakuolen. Diese Hauptzellen verursachen vermöge ihres hellen Aussehens und der scharfen Abgrenzung die oben erwähnte Ähnlichkeit mit dem pflanzlichen Gewebe.

Die „oxyphilen“ Zellen kommen hauptsächlich an der Peripherie des Organes vor, obwohl sie auch vereinzelt zwischen den anderen Zellen vorhanden sein können. Im allgemeinen treten sie an Zahl hinter den Hauptzellen sehr zurück. In diesen Zellen sieht man viele Verschiedenheiten in Grösse und Tinktion der Zellen und der Kerne. Eine von unregelmässiger zackiger Form, stark tingiert, sehr deutlich begrenzt. Ihr Protoplasma ist grobkörnig, seltener homogen, sehr stark mit Eosin gefärbt, sodass sie als rote Flecken erscheinen. Ihre Kerne sind sehr deutlich mit Hämatoxylin gefärbt. Diese Zellen sind am wenigsten zahlreich vertreten. Am zahlreichsten sind grosse polygonale Zellen, mit grossen gut tingierten meist exzentrisch liegenden Kernen, und sehr stark gefärbtem feinkörnigem Protoplasma. Zwischen den extremen Formen kommen Übergänge vor.

Da, wo die Parenchymzellen dem Stroma oder der Kapsel anliegen, nehmen sie eine mehr kubische Form an, und stellen sich in mehr oder weniger regelmässigen Reihen radiär zu der Kapsel — die sogenannten „Palissadenzellen“.

Die Verschiedenheit der Zellformen wurde von manchen Autoren (Benjamins) der Analogie mit anderen drüsigen Organen nach dadurch erklärt, dass sie die verschiedenen Stadien der Funktion darstellen sollen. Die „oxyphilen“ Zellen stellen das Blütestadium der Sekretion dar: sie sind ganz mit Sekretkörnchen gefüllt. Wird dieses Sekret ausgeschieden, so nimmt die Grösse der Zellen und die Färbungintensität ab. Inwieweit diese Hypotese wahrscheinlich ist, lässt sich zurzeit nicht entscheiden.

Nicht nur die mikro-chemischen Vorgänge in den Epithelkörperchen sind uns vollständig unklar, sondern auch das Wesen der Funktion dieser Drüsen überhaupt ist vorläufig noch in Dunkel gehüllt. Die ziemlich innige Nachbarschaft der „Ek“ mit der Schilddrüse hat schon den ersten Forschern dieser Frage und besonders dem französischen Physiologen Gley viel zu denken gegeben über nähere Beziehungen zwischen diesen beiden Organen.

Aber was ist die Schilddrüse selbst? Was für Bedeutung hat sie für den gesamten Organismus? Worin besteht das Wesen ihrer Funktion? Obwohl schon seit langer Zeit dieser Frage lebhaftes Interesse in allen Kulturländern entgegengebracht wurde, und um ihre Beantwortung sich die besten Forscher bemüht haben, so sind wir bis jetzt noch weit von einer klaren, einheitlichen Auffassung der Bedeutung dieses Organes entfernt.

Und nun mit Eintreten der Epithelkörperchen in Debatte, kam noch ein zweites, noch rätselhafteres Organ dazu, das nicht nur auf seine Bedeutung für sich allein, sondern auch auf seine Beziehungen zu der Schilddrüse untersucht werden musste.

Der Ausfall der Schilddrüsenfunktion, sei es auf dem operativen Wege (sog. „totale Thyreoidektomie"), sei es bei der angeborenen Thyreoaplasie, hat bekanntlich die schwersten Störungen des Allgemeinbefindens zur Folge. Diese Ausfallserscheinungen, welche am besten an Tierexperimenten zu studieren sind, treten unter zwei vollständig verschiedenen Krankheitsbildern auf: entweder in Form akuter, sog. „tetanischen" Erscheinungen, die bald mehr, bald weniger rasch zum Tode führen, oder in Form eines chronischen Siechtums, das einerseits mit Störungen des Wachstums, andererseits mit denselben der psychischen Sphäre — also Kachexie, Myxoedem, Kretinismus — einhergeht. Alle diese Symptome wurden vor einigen Jahren zusammengeworfen und als sog. „thyreoprives Symptomenkomplex" zusammengefasst. Die alte Lehre, welche auch jetzt hie und da entschiedene Vertreter findet, war aber nicht imstande zu erklären, warum die Entfernung desselben Organes einmal eine akute, rasch tötlich verlaufende, ein anderes Mal eine chronische, sehr allmählich, nach und nach sich entwickelnde Erkrankung, bedingt.

Tetanie nach Kropfexstirpation wurde zum ersten Mal im Jahre 1880 in Wien beobachtet, also gerade zu derselben Zeit, zu der auch die „glandulae parathyreoideae" von Sandström beschrieben wurden. Doch war zunächst kein

Grund vorhanden, die Tetanie mit den Epithelkörperchen in einen Zusammenhang zu bringen. Gley war der erste, der zehn Jahre später die Aufmerksamkeit auf die Beziehung dieser winzigen Organe zu Tetanie lenkte. Seine Mitteilung blieb, obwohl sie so wichtig war, fast vollkommen unbeachtet, da es zu jener Zeit war, als die Tetanie nach Kropfexstirpation allgemein als „thyreoprives Symptom" anerkannt wurde. Ja, Gley selbst fing sogar an in seinem Standpunkte unsicher zu werden. Nur spätere Versuche, und insbesondere die fundamentalen Entdeckungen von Vassale und Generali (1896) haben den Grundstein zur neuen Auffassung gelegt, dass die Tetanie durch den Ausfall der Epithelkörperchen und nur durch dies allein verursacht wird, dass also keine Rede mehr von — „thyreopriver Tetanie" sein kann, sondern — von „parathyreopriver". Wenn man auch jetzt Angaben findet, dass hie und da im Anschluss an die Schilddrüsenexstirpation die Tetanie einträte, so beruht diese Erscheinung auf einer zugleich erfolgten, unbewusst vollzogenen Entfernung der Epithelkörperchen.

Wir haben also in dem gesamten Schilddrüsenapparat zwei getrennte Teilapparate mit zwei verschiedenen Funktionen anzunehmen, von denen eine — der Schilddrüse selbst, die andere — den „Ek" zukommt. Für die Selbständigkeit der „Ek" sprechen, wie wir schon gesehen haben, verschiedene morphologische und entwicklungsgeschichtliche Gründe.

Zahlreiche Experimente mit der Entfernung bloss der „Ek", und diejenigen mit sorgfältiger Erhaltung derselben machen ganz berechtigt die Annahme, dass die Entfernung der eigentlichen Schilddrüse das Krankheitsbild der thyreopriven Kachexie, die — der Epitholkörperchen jenes der Tetanie bewirkt.

Im Laufe der Zeit haben sich sehr zahlreiche, einerseits auf solchen experimentellen Forschungen beruhende, andererseits durch klinische Beobachtungen bestätigte Tatsachen angehäuft, die dieser neuen Anschauung zum endgültigen Siege verhalfen.

Von der klinischen Seite z. B. bildet die Thyreoaplasie einen sicheren Nachweis eines Zusammenhanges von „Ek"-Ausfall und Tetanie bei Menschen. Der Umstand, dass die Thyreoaplasie keine Erscheinungen von Tetanie darbietet, findet seine einwandfreie Erklärung in der Anwesenheit der unversehrten Epithelkörperchen. Ebenso weist das Fehlen der Tetanie nach Exstirpation der Zungenkröpfen, und das relativ häufige Auftreten der Tetanie bei Schonung des Mittellappens auf innige Beziehung zwischen den „Ek" und Tetanie hin.

Auf Grund aller dieser sowohl experimentellen wie auch klinischen Beobachtungen können wir also diese für den tierischen resp. menschlichen Organismus verhängnisvolle Beziehung als festgestellt annehmen.

Wie ist sie nun physiologisch zu erklären? Mit dieser Frage treten wir in ein wichtiges, äusserst interessantes, aber ziemlich dunkles Gebiet der Physiologie, nämlich in das der sog. „inneren Sekretion".

Als Organe mit innerer Sekretion bezeichnet man im allgemeinen Organe mit drüsenförmigem Bau, denen aber ein nach aussen führender Ausführungsgang fehlt, und die Stoffe produzieren, die für den normalen Ablauf der Lebensprozesse unentbehrlich sind, so dass nach Entfernung des Organes schwere pathologische Erscheinungen auftreten.

Den Typus solcher Drüsen mit innerer Sekretion stellt bekanntlich die Thyreoidea dar; ohne dieselben ist bei den meisten Tieren wie bei dem Menschen eine Aufrechterhaltung des normalen Lebens unmöglich. Fallen die von der Schilddrüse vermutlich gebildeten Stoffe, sei es durch Exstirpation, sei es infolge der Degeneration der Drüse, fort, so gelangen die Lebensprozesse in Unordnung und es kommt zu den Symptomen der thyreopriven Kachexie.

Falls diese Theorie richtig sein soll, so muss Transplantation der Schilddrüse an irgend einer Körperstelle, vorausgesetzt, dass die Drüse zur Einheilung kommt, den Ausbruch der Kachexie verhindern; oder, wenn die Erscheinungen der Kachexie bereits eingesetzt haben, muss die

Transplantation der Schilddrüse, bezw. Zufuhr ihrer Substanz die Symptome bessern oder ganz unterdrücken. Das ist nun tatsächlich der Fall.

Für diese Theorie würde es weiter sehr sprechen, wenn es gelänge aus der Thyreoidea Produkte zu gewinnen, die irgendwelche ausgesprochene physiologische Wirkungen besässen. Dies ist nun in der Tat gelungen. Injektion von dem Schilddrüsensaft ruft bei Menschen wie Tieren eine Reihe wohl charakteristischer Wirkungen hervor. Bei intravenöser Injektion beobachtet man regelmässig, wenn auch vorübergehend, ein Sinken des arteriellen Druckes; zweitens findet man regelmässig eine oft recht beträchtliche Pulsbeschleunigung. Von grossem Interesse ist, dass bei Morbus Basedovii, der bekanntlich mit einer Hyperplasie der Thyreoidea verbunden ist — also einen Zustand der Hyperthyreosis darstellt — Pulsbeschleunigung nebst Herzklopfen ein regelmässiges Symptom ist, während bei Kachexia strumipriva — also bei Hypothyreosis — der Puls verlangsamt, klein, fadenförmig ist. Das wichtigste und interessanteste Symptom aber bei Zufuhr von Schilddrüsensubstanz ist eine eigentümliche Beeinflussung des Stoffwechsels, die sich in einer Vermehrung der Stickstoffausscheidung, wie der Kohlensäureproduktion äussert. Die letztere rührt von einer Steigerung der Verbrennungen von Kohlenhydraten und Fett her; es kann daher durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz Fettschwund und dadurch Abnahme des Körpergewichtes bewirkt werden.

Ich habe absichtlich diese Tatsachen etwas eingehender auseinandergesetzt, weil sie uns später bei der Besprechung der Hyperparathyreosis von Nutzen sein können.

Was die Funktion der Epithelkörperchen betrifft, so lässt sie sich nicht in befriedigender Weise durch die Theorie der „inneren Sekretion“ in eigenem Sinne erklären. Dieser Theorie aber steht eine andere — die „Entgiftungstheorie“ — gegenüber. Nach dieser Theorie soll die Funktion eines Organes darin bestehen, dass dieses dem Blute beständig giftige Stoffe entziehe, die bei den normalen katabolischen

Prozessen der Gewebe entstünden, und deren Anhäufung im Blute diese oder jene krankhaften Symptome — z. B. Krämpfe — zur Folge habe. Durch die Epithelkörperchen würden diese Stoffe fixiert und entgiftet resp. in eine ungiftige Modifikation umgewandelt. Für die Entgiftungstheorie werden folgende Gründe ins Feld geführt. Es ist bis jetzt nicht gelungen aus den „Ek" Stoffe zu gewinnen, die irgend welche physiologische Wirkung besässen: kolossale Gaben der „Ek"-Substanz werden anstandslos vertragen. Die Behandlungsversuche mit der „Ek"-Substanz haben zu sehr widersprechenden Resultaten geführt. Pineles*) z. B. behauptet in seiner letzten Arbeit ganz unzweideutig, dass die Behandlung der Tetanie durch Fütterung mit der „Ek"-Substanz erfolglos ist. Andererseits gleichen die Erscheinungen des „Ek"-Ausfalls tatsächlich einer Intoxikation, die Symptome der Tetanie — denjenigen, die durch ein Krampfgift herbeigeführt werden. Tetanie zeigende Hunde verhalten sich in der Tat so, als ob in ihrem Blute z. B. Strychnin kreise. Wenn man einem Hunde, bei dem die Tetaniesymptome voll ausgebildet sind, das Blut entzieht und es durch das Blut von einem gesunden normalen Hunde ersetzt, so schwinden bei dem ersteren alle Symptome der Tetanie; wenn man umgekehrt das Blut des Tetaniehundes einem normalen Hunde injeziert, so zeigt dieser Abgeschlagenheit und Muskelzuckungen. Richtige Tetanie auf diese Weise bei einem normalen Hunde hervorzurufen gelingt nicht; wohl aber gelingt es bei einem Hunde, der vor kurzem seiner „Ek" beraubt wurde, der aber noch keine Tetanie aufweist, diese zum Ausbruch zu bringen, wenn man ihm das Blut eines an Tetanie leidenden Hundes einspritzt. Man hat ferner die Giftigkeit eines normalen Blutserums mit dem Blutserum von den Tetanietieren verglichen und am letzteren intensive Giftwirkungen konstatiert.

Die giftigen Stoffe sollen nach einer Ansicht aus den Muskeln stammen: der Muskelsaft an Tetanie erkrankter

*) Die Behandlung der Tetanie durch Fütterung mit der „Ek"-Substanz.

rief bei Injektion in die Venen normaler oder kurz zuvor der „Ek“ beraubter Hunde schwere Symptome: Anorexie, Erbrechen, fibrilläre Muskelzuckungen, zuweilen auch Krampfanfälle hervor. Nach der anderen Ansicht werden die giftigen Produkte im Magendarmkanal gebildet, und zwar sollen sie daselbst hauptsächlich bei der Verdauung von Fleisch entstehen. Durch reine Milchnahrung konnten die Symptome der Tetanie erheblich gemildert werden; Fleischnahrung dagegen verschlimmerte sie. Vor einigen Jahren suchte Mac Callum die „idiopatische“ Tetanie bei dilatatio ventriculi dadurch zu erklären, dass die Stoffzersetzung in dem enorm erweiterten Magen möglicherweise einen solchen Überschuss an Gift erzeugt hat, dass sogar die normalen „Ek“ zu seiner Neutralisierung nicht fähig waren.

Fassen wir kurz das vorher Gesagte zusammen. Es wird jetzt allgemein angenommen, dass die Funktion der „Ek“ in Neutralisierung gewisser giftiger irgendwo im Körper gebildeter Stoffe besteht. Wird diese Funktion ausgeschaltet, sei es durch Exstirpation der „Ek“, sei es durch pathologische Prozesse im Innern derselben z. B. Blutungen, was besonders im Kindesalter häufig geschehen soll (Yanase), so setzen schwere krankhafte Symptome ein, deren Lokalisation im Nervensystem angenommen werden muss. Wo ist aber der Angriffspunkt des „Tetaniegiftes“? mit andern Worten — wie wirkt dieses Gift? mehr peripher, oder mehr zentral? es ist trotz zahlreicher auf diesen Punkt gerichteter Forschungen vorläufig noch nicht erkannt. Die Beschränkung der Lokalisation der Krämpfe auf einzelne Nervengebiete — z. B. Ulnarisgebiet bei Menschen („Geburtshelferstellung“ der Hände) — macht es ziemlich wahrscheinlich, dass dieselben durch periphere Wirkung des Giftes verursacht sind. Wenn wir aber das symmetrische Auftreten dieser Erscheinungen in Betracht nehmen, ferner das Befallenwerden von mehreren Nervengebieten, was besonders bei Versuchstieren so auffallend in die Augen springt (bei Tieren kann es sogar zu „epileptiformen“ Anfällen kommen), so liegt der Gedanke nahe, dass sich die Angriffsstelle irgendwo in zentralen Ap-

paraten des Nervensystems lokalisieren könne. Diese Frage bedarf noch neuer genauer Untersuchungen.

Ich gehe nun zu meinen eigenen Tierexperimenten über. Meine Hauptaufgabe bestand, wie schon anfangs erwähnt, darin, die „Ek“ in verschiedener Zahl den Ratten überzupflanzen und zwar unter Zurücklassung ihrer eigenen „Ek“, auf diese Weise einen Zustand der „Hyperparathyreosis“ künstlich zu erzeugen und dann zu beobachten, was für Einfluss diese Prozedur auf den gesamten Organismus haben wird. Ich musste zu diesem Zweck die nötigen „Ek“ anderen Ratten rauben; ich habe damit die Bedingungen für das Auftreten der Tetanie hergestellt. Da ich bei dieser Gelegenheit imstande war einige Abweichungen von dem Tetanietypus, den Erdheim seinerzeit ebenfalls bei Ratten beschrieben hat, zu konstatieren, so sei es mir gestattet diese Beobachtungen hier womöglich kurz mitzuteilen.

Im ganzen haben wir*) an 40 Ratten operiert. Dieses Versuchsmaterial hat sich in folgender Weise verteilt:

9 — „epithelisierte“ Ratten,
23 — der „Ek“ beraubten Ratten,
5 — Kontrolltiere,
3 — Explorationstiere, an denen ich die topographischen Verhältnisse studiert habe.

Von den 23 ihrer „Ek“ beraubten Tieren sind zwei an Verblutung im Anschluss an Operation zugrunde gegangen; die anderen haben anstandslos den Eingriff überstanden, und ich konnte bei ihnen, wenn auch nicht bei allen, im Laufe der Zeit bald leichtere, bald stärkere Tetanieanfälle beobachten. Ich war nicht imstande so glänzende und einheitliche Resultate wie Erdheim zu erzielen. Fünf Ratten haben gänzlich versagt: bei ihnen sind entweder keine Erscheinungen eingetreten, oder dieselben waren so schwach ausgebildet, dass ich sie nicht bei dem besten Willen unter den tetanisch erkrankten rechnen kann. Warum nicht

*) Sämtliche Operationen wurden unter der gefälligen Teilnahme meines Kollegen Israelsohn ausgeführt. Diesem Herrn bin ich für seine Bereitwilligkeit meinen besten Dank schuldig.

alle Ratten die Tetanieerscheinungen zeigten, ist klar: wahrscheinlich wurde bei ihnen nicht alles vom „Ek"-Gewebe entfernt. Obwohl der Mangel an Zeit mir nicht erlaubte, die totale Exstirpation der „Ek" bei allen Tieren durch Zerlegung ihrer Halsorgane an Serienschnitte zu kontrollieren, so gelang es mir doch an einem Exemplar, das ich geschnitten habe, diese Vermutung zu bestätigen: an der Exstirpationsstelle war ein Stück des „Ek" zurückgeblieben, und das genügte schon, um das Auftreten der Tetanie hintanzuhalten. Es darf nicht geleugnet werden, dass die operative Entfernung der „Ek" technisch ein ziemlich schwer ausführbarer Eingriff ist. Erstens sind die „Ek" sehr klein; ausserdem unterliegen diese auch sonst winzigen Gebilde bezüglich ihrer Grösse noch beträchtlichen Schwankungen, so dass manches Mal von den ersehnten „gelblichen Flecken" fast gar nichts zu sehen ist, und dann entfernt man gewöhnlich das, was nur in geringem Grade an dieselben erinnert. Weiter, wenn auch die „Ek" deutlich zum Vorschein kommen, stösst man bei ihrer Entfernung unerwartet auf Hindernisse: es ist Blutung, und zwar beträchtliche Blutung aus der verletzten Schilddrüse, die dabei keilförmig reseziert werden muss. Die einfache Ausschälung der „Ek", ohne dass dabei die Schilddrüse mitverletzt wird, ist zu mühsam, nimmt zu viel Zeit in Anspruch und war deshalb nicht zu verwenden. Die Operation gestaltet sich ungefähr so. Man fasst mit der feinen Pincette die Schilddrüse neben dem „Ek", hebt ein wenig, schneidet mit einer feinen krummen Scheere von einer Seite ein — sofort fliesst das Blut stark heraus; will man jetzt das schon flottierende „Ek" von der andern Seite ganz abtrennen, so muss man den zweiten Schnitt im Dunkeln machen. Es ist klar, dass dabei ein Stückchen des „Ek" abgetrennt werden und an Ort und Stelle stehen bleiben kann. Jetzt, leider zu spät, weiss ich, dass die Blutung durch Bepinselung mit Adrenalinlösung fast vollkommen vermieden werden kann; die „Ek" selbst sollen sich dabei besser von der Thyreoideasubstanz differenzieren — ein sehr willkommener Umstand.

Auf diese Weise hat Leischner in der Klinik von Eiselsberg verfahren, mit gutem Erfolg.

Infolge mangelhafter Erfahrung in der Operationstechnik haben wir ganz primitive und grobe Methode gewählt; die damit erzielten Resultate scheinen mir nicht allzuschlecht zu sein, wenn sie auch viel zu wünschen übrig lassen.

Es ist noch hinzuzufügen, dass die kurzdauernden und leichten Tetanieanfälle möglicherweise ganz meiner Beobachtung entgehen konnten, falls sie in Nachtstunden oder überhaupt in die Zeit meiner Abwesenheit gefallen sind. Ich kann mit Recht Erdheim zugeben, dass „selbst bei Tag auftretende Erscheinungen uns zum Teil entgehen können, denn die Beobachtung ist, wenn nicht ununterbrochen fortgesetzt, trotz aller Bemühung nicht ganz ausreichend.“ So konnte ich ganz zufällig sehr schöne Anfälle beobachten bei zwei Ratten, die bisher gar keine oder nicht beachtenswerte Erscheinungen zeigten. Trotz alledem müssen die früher erwähnten fünf Ratten, wenn auch mit gewisser Vorbehaltung, als Misserfolge angesehen werden.

Wenn wir das Krankheitsbild der Tetanie, das ich Gelegenheit zu beobachten hatte, mit dem von Erdheim*) beschriebenen vergleichen wollen, so fällt uns sofort ein prinzipieller Unterschied auf, nämlich in der Acuität des Auftretens der Tetanie. „Die Tetanie erreicht bei den Ratten — nach Erdheim — erfahrungsgemäss ihren Höhepunkt oft in den ersten 24 Stunden post operationem, und hält sich nur einige wenige Stunden auf dieser Höhe. . . . . Ausnahmsweise können aber die ersten Erscheinungen erst nach einigen Tagen auftreten, einmal sogar erst am zweiundzwanzigsten Tage nach der Operation.“

Was bei Erdheim nur Ausnahme darstellt, ist nach meinen Beobachtungen die Regel. Unsere Tiere zeigen ausnahmslos von vorneherein einen chronischen Verlauf der Krankheit. Die ersten deutlichen frühesten Erscheinungen der Tetanie, die ich beobachtet habe, sind am fünften bis

*) Tetania parathyreopriva. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1906. Bd. XVI.

sechsten Tage p. op. eingetreten. Regelmässig tritt die Tetanie noch später auf, am häufigsten in der Mitte der zweiten Woche, einmal sogar erst am siebenunddreissigsten Tage nach der Operation.

Nur ein Tier stellt in dieser Beziehung eine auffallende Ausnahme dar. Es ist nämlich eine Ratte, die ich als Kontrolltier betrachten wollte, und bei der ich am 9. Dezember beide „Ek" entfernt und sogleich in die Magenserosa implantiert habe. Hier haben sich schon 16 Stunden nach dem Eingriff ausserordentlich akute Erscheinungen eingestellt, die ihrer Intensität nach mit Erdheim'schen „epileptiformen" Anfällen verglichen werden konnten.

Ich möchte diesen interessanten Fall im weiteren etwas genauer beschreiben. Ja, hier lag die Ursache dieses, ich könnte sagen, foudroyanten Auftretens der Tetanie klar auf der Hand: die Ratte war gravid, und zwar dem normalen Schwangerschaftsende ziemlich nahe, was ich unabsichtlich nicht in Betracht genommen habe.

Wir werden noch weiter die Gelegenheit haben, den Einfluss der Gravidität auf den Tetanieverlauf zu besprechen, jetzt wollen wir in die Schilderung des Krankheitsbildes bei unseren Versuchstieren eingehen.

Was die einzelnen Anfälle betrifft, so zeigt hier die Tetanie viel milderen Verlauf als bei Erdheims Versuchen; die Anfälle aber sind, falls sie einmal eingesetzt haben, ungemein häufig. Es vergeht manchmal keine $^1/_4$ oder $^1/_2$ Stunde, ohne dass die betreffende Ratte die weiter zu beschreibenden Zuckungen zeigte. Ein anderes Mal muss man wieder ziemlich lange warten, um einen Anfall zu sehen. Wovon das abhängt, das kann ich nicht erklären. Der Verlauf der Krankheit gestaltet sich ungefähr in folgender Weise.

Die operierten Ratten erholen sich bald mehr bald weniger rasch von der Narkose und dem Eingriff überhaupt, so dass sie nach wenigen Stunden, manchmal sogar nach wenigen Minuten ganz munter umherlaufen und neugierig in alle Löcher hineingucken. Nur wenn eine stärkere Blu-

tung stattgefunden hat, zeigen sie eine Niedergeschlagenheit und kauern irgendwo in der Ecke. Einige — bei mir zwei — gehen an Verblutung zugrunde. Die meisten aber sind am nächsten Tag wieder frisch und munter.

Um diese Zeit habe ich bei ihnen Trousseau'sches Phänomen nachgeprüft, was Erdheim bekanntlich, der Analogie mit der menschlichen Tetanie zufolge, für etwas sehr Wichtiges hält. Es ist mir gelungen, bei zwei Ratten dieses Phänomen in dem Masse zu erzeugen, was Erdheim als absolut Erforderliches und für die Rattentetanie Pathognomonisches bezeichnet. „Das Hinterbein wurde dabei aufs äusserste nach rückwärts gestreckt, zugleich über dem Steiss hochgehalten und fast auf die andere Seite hinübergelegt." Bei den andern Ratten war Trousseau nur angedeutet, bei der Mehrzahl ganz negativ.

Inwieweit dieses Symptom für die Rattentetanie charakteristisch ist, wage ich nicht im negativen Sinne zu entscheiden. Es ist aber sehr interessant und merkwürdig, dass gerade die Ratten mit ausgeprägtem Trousseau später nur ganz leichte Erscheinungen der Tetanie zeigten, während sich bei andern, mit „negativem" oder nur „angedeutetem" Trousseau sehr schöne Anfälle ausgebildet haben. Ob es nur ein Zufall war, oder ob Trousseau in der Symptomatologie der Rattentetanie keine so wichtige Rolle spielt, wie sie Erdheim ihm zuschreiben will — das weiss ich nicht. Auch während der Anfälle selbst war ich nicht imstande ein „absolut positives" Troussau'sches Phänomen zu beobachten, obwohl ich die armen Tierchen vielleicht zu viel in dieser Beziehung geplagt habe.

Was ist nun der sogen. Anfall? Was haben wir dabei zu sehen? Das betreffende Tier bietet schon auf den ersten Blick ein auffallend krankhaftes Aussehen. Es ist ganz zusammengezogen. Der Rücken ist gekrümmt, der Kopf gebeugt. Die Lidspalten sind in die Länge gezogen, sind sehr schmal. Die Augen sind matt, verlieren ihren gewöhnlichen Glanz und scheinen tiefer gesunken zu sein. Das Tier verliert seine natürliche Lebhaftigkeit, ist nicht mehr munter,

kauert meist in der Ecke, ändert seinen Platz nur ungern, scheint sehr apatisch zu sein, reagiert auf die Umgebung sehr wenig. Und nun an demselben oder am nächsten Tag kommen auch Zuckungen zum Vorschein. Diese Zuckungen befallen zunächst die Kaumuskulatur — die Zähne beginnen zu knirschen und zu klappern. Dieses Geräusch ist auffallend laut, schon aus der Ferne hörbar, hat ausgesprochenen krampfartigen Charakter und ist nicht mit dem bei Ratten gewohnheitsmässigen Knirschen zu verwechseln.

Die Zuckungen breiten sich weiter auf die Hals- und Nackenmuskulatur aus; infolge dessen wird der Kopf stark vornübergebeugt, seltener gestreckt. Dann werden auch die Beine, zuerst Vorder-, später auch Hinterbeine befallen. Die Beine werden krampfartig gestreckt, so dass der ganze Körper zeitweise in die Höhe fährt. Die Vorderbeine werden dabei abwechselnd flektiert, zusammengezogen; die entsprechende Pfote geballt, oder nimmt seltener eine Stellung, die mit der sogen. Geburtshelferstellung verglichen werden kann. Alle diese Zuckungen sind von tonisch-klonischem Charakter. Der einzelne Anfall dauert 1—3 Minuten, dann auf einmal verschwindet alles, um in einer Viertelstunde, manchmal sogar in 5—10 Minuten wiederzukehren.

Wenn man sieht, wie zwei solche hüpfende Tiere gegeneinander sitzen und fortwährend mit zu Faust geballten Pfoten zuckende Bewegungen ausführen, als ob sie Jemandem drohen wollen, so ist dieser Anblick so possierlich, dass man das Lachen nicht unterdrücken kann. Wenn der Anfall zu jener Zeit kommt, da die Ratte ihre Toilette macht, was sie sonst in rastloser Weise zu tun pflegt, so wird das Waschen und Putzen verhindert; die Ratte versucht noch ihre Schnauze abzuwischen; die zuckenden Pfoten gestatten es aber gewöhnlich nicht mehr, und schliesslich stützt sich die Ratte mit geballten Pfoten auf den Boden. Laufen auf den geballten Pfoten habe ich bei diesen Ratten nie beobachtet.

Dieser Zustand hält unverändert von Tag zu Tag, wochen- und monatelang an. Bei manchen Tieren gibt es

freilich Tage, an welchen sie ganz anfallsfrei sind, und dann bietet ihr Aussehen nichts Abnormes, bevor die trophischen Störungen noch nicht eingetreten sind.

Von diesem Krankheitsbild bieten einige Abweichungen jene 4 Ratten, bei welchen das Eintreten der Gravidität den Tetanieverlauf modifiziert hat.

Eine Ratte (I) war die erste von mir operierte am 6. XI. 07. Bis 23. XI. zeigte sie keine beachtenswerte Erscheinungen. Am 23. XI. zuerst wurden bei ihr die bereits beschriebenen Anfälle beobachtet. An nächsten Tagen ähnliches Bild. Dann Pause bis 30. XI; wieder ein Anfall. Pause. Am 11. XII. sah ich ganz unerwartet im Vorbeigehen diese Ratte von Krämpfen befallen auf dem Boden des Käfigs liegen. Aus dem Käfig geholt und auf den Tisch gebracht zeigte sie folgendes Bild.

Die Augen krampfartig geschlossen. Heftiges Zittern am ganzen Körper, insbesondere in Extremitäten; die vorderen Pfoten geballt. Zittern beim Aufheben. Nackenkontraktur. Trismus. Das Tier stützt sich mit der Schnauze auf den Boden. Trousseau — negativ. Allmähliches Erholen.

Am 13. XII. Anfall von dem gewöhnlichen Typus. 14. XII. neue Anfälle. Conjunktivitis.

16. XII. beginnende Stomatitis. Die Schnauze beginnt plump zu werden.

18. und 20. XII. Anfälle von derselben Intensität und Häufigkeit, sonst status idem.

31. XII. Getötet. Im Utero fünf ziemlich grosse Fötus. Sonst Sektionsbefund negativ. In der Schilddrüse sind die „Ek" weder makro- noch mikroskopisch nachweisbar.

Zweite Ratte (II) operiert am 12. XI. 07. Entfernung beider Epithelkörperchen.

13. XI.—18. XI. Keine Erscheinungen.

18. XI. Zahlreiche Anfälle. Heftiges Zähneknirschen und -klappern. Zuckungen der Vorderbeine.

20. XI. Derselbe Zustand.

23. XI. In dem Verhalten des Tieres keine Aenderung.

2. I. 08. Auffallende Niedergeschlagenheit. Die Augen scheinen tiefer gesunken zu sein, haben ihren Glanz verloren. Die Lidspalte ist schmal. Das Fell ist aufgerichtet. Das Tier ist apathisch. Heftiges Schwirren in der Rumpfmuskulatur. Grobschlägiger Tremor in den Extremitäten, welcher noch ausgeprägter erscheint beim Emporheben des Tieres an der Nackenhaut. Der Gang ist auffallend breitspurig und unsicher. Die Hinterbeine

scheinen steif zu sein und etwas nach vorne gestreckt, die Finger sind dabei auseinandergespreizt. Die vorderen Extremitäten ebenfalls steif. Die Pfoten beim Stehen geballt, beim Gehen werden mit Mühe gestreckt.

Das Tier ist gravid. Geringer Blutabgang aus den Genitalien. Vulva klaffend.

3. I. Die Ratte hat sich bedeutend erholt.

5. I. Entbindung. Das Tier befindet sich scheinbar ganz wohl. An den nächsten Tagen ebenfalls nichts Abnormes.

Dritte Ratte (III) operiert am 27. XI. 07. Exstirpation beider „Ek". Während 36 Tage keine Erscheinungen. 3. I. 08. Plötzlich ein abnorm starker Anfall. Dummes, apathisches Gesicht. Geschlossene Augen. Tremor im ganzen Körper. Deutliche klonische Zuckungen in vorderen Extremitäten. Stehen und Gehen auf geballten Pfoten. Breitspuriger, schwankender Gang. Hinterbeine werden abwechselnd zeitweise kaudalwärts gestreckt. Der Schwanz ist steif und nach oben über den Rücken umgeschlagen. Das Tier führt die vom Krampf befallenen vorderen Extremitäten — wahrscheinlich wegen der Schmerzen — gegen den Mund, um an ihnen zu lecken.

4. I. In der Nacht Entbindung. Keine Erscheinungen.

Aus diesen drei Fällen sehen wir, wie die Ratten, welche bisher gar keine Erscheinungen oder nur solche von gewöhnlichem Typus zeigten, auf einmal von ungemein heftigen Krämpfen befallen werden.

Noch schöner war dieses Bild ausgeprägt bei der **vierten Ratte** (IV), die eigentlich nicht zu dieser Reihe der Tetanietieren gehört, weil die Operation etwas ganz anderes beabsichtigt hatte, die aber wegen des grossartigen Tetanieanfalls, in welchem man drei Stadien unterscheiden konnte, an dieser Stelle beschrieben werden muss.

Operation am 9. XII. 07. Entfernung beider „Ek".

Laparotomie. Blosslegen des Magens und Implantation der frisch entfernten „Ek" in die Magenserosa.

10. XII. $9^1/_2$ Uhr Vormittag. Das Tier liegt auf der Seite, anscheinend bewusstlos und stark zuckend am Boden des Käfigs. Auf den Tisch gebracht, macht es Versuche sich aufzurichten, fällt aber wieder um. Das Gehen ist unmöglich. Aufgerichtet sitzt die Ratte ganz eigentümlich. Hintere Extremitäten sind weit nach vorne gestreckt und gespreizt. Die vorderen sind ebenfalls gestreckt und zwischen die Hinterbeine kaudalwärts geschoben. Das Tier sitzt, richtiger gesagt, liegt auf den so gekreuzten Beinen. In den Extremitäten heftige tonisch-klonische

Zuckungen. Ebensolche im Gesicht. Die angelegte Hand fühlt ununterbrochenen Tremor im ganzen Körper, zeitweise auch gröbere Stösse.

Zwei Stunden später. Das Tier liegt jetzt auf dem Bauch. Die Hinterbeine sind kaudalwärts, die Vorderbeine kopfwärts gestreckt. Die Zuckungen dauern fort. An der Nackenhaut emporgehoben scheint das Tier vom Kopf bis zum Schwanzende ganz steif zu sein; der Tremor nimmt dabei zu.

$12^1/_2$ Uhr Nachmittag. Die Steifigkeit und Zuckungen haben schon nachgelassen. Es besteht nur Zittern und Zähneknirschen. Das Tier liegt auf der Seite tief atmend. Aus der Nase und aus dem Mund fliesst das Blut. Blutung aus den Genitalien.

2 Uhr Nachmittag. Das Tier hat sich erholt insoferne, als es schon zu sitzen und langsam gehen vermochte. Leichtes Zittern ist noch wahrnehmbar. Dieser Zustand dauerte bis zum Abend.

11. und 12. XII. Neue aber viel leichtere Anfälle. Besonders wird jetzt Gesichts- und Kaumuskulatur befallen. Zeitweilige Zuckungen in den Extremitäten.

15. XII. Keine Erscheinungen mehr.

24. XII. Entbindung. Im Verhalten des Tieres nichts Abnormes. Die vier frisch geworfenen kleinen Ratten scheinen nicht ganz reif zu sein — sie sind sehr klein und von auffallend roter Farbe.

2. I. 08. Der Zustand der Mutter lässt nichts zu wünschen übrig. Die vier Kleinen wurden in der Nacht von der Mutter oder von anderen im Käfig sitzenden Ratten gefressen.

8. I. Die Ratte liegt von Krämpfen befallen auf dem Boden. Der Anfall scheint von derselben Intensität wie der erste zu sein. Zwei Stunden später wurde die Ratte tot gefunden. Sie ist nach dem Tode in derselben Krampfstellung erstarrt, welche sie während des Anfalles angenommen hatte. Die beigegebene Skizze soll diese Tetaniestellung veranschaulichen.

Dieser zweite, ganz unerwartet eingesetzte tötliche Anfall hat mir viel zu denken gegeben. Wie konnte es ohne nachweisbare Ursache zu solchen Krämpfen kommen, so dass das Tier ihnen erliegen musste? Die Gravidität war schon vorüber. Also vielleicht Laktationstetanie? Aber bei anderen Ratten konnte ich nicht während des Stillens solche Erscheinungen konstatieren. Ist also meine Vermutung, dass nur die Gravidität allein so intensive Anfälle im Verlauf der Tetanie herbeizuführen vermag, nicht richtig? Soll diese Ratte eine Ausnahme sein? Es darf aber keine Ausnahmen geben. Soll also mein schönes Gebäude hinfällig werden? Diese und ähnliche Fragen stellte ich mir selbst und konnte

nicht ins Klare kommen. Und nun wurde das Rätsel auf einmal gelöst. Die Sektion ergab, dass sich im Utero sechs vollkommen ausgetragene Fötus fanden. Hier lag also wieder eine Schwangerschaftstetanie vor. Dieser Fall gab mir einen neuen glänzenden Beweis für die Richtigkeit meiner Vermutung. Die neulich abgelaufene Geburt war wahrscheinlich ein Abortus im Anschluss an den ersten Tetanieanfall, dessen Auftreten damals schon durch die Blutung aus den Genitalien verkündet wurde. Wie konnte aber eine neue Gravidität in so kurzem Intervalle zustande kommen? Oder waren diese sechs Fötus Geschwister von jenen vier gefressenen Rättchen, wurden aber merkwürdigerweise damals nicht mitausgestossen? Um diese äusserst interessante Frage beantworten zu können, muss man in Physiologie und Pathologie der Rattenschwangerschaft eingehen. Ich kann selbstverständlich das nicht tun, weil ich keine Ahnung darüber habe.

Mit diesen vier, eigentlich fünf Fällen der ausgesprochenen Schwangerschaftstetanie kann ich die schon längst bekannte Tatsache bestätigen, dass die Gravidität einen nicht zu bestreitenden Einfluss auf den Verlauf der Tetanie hat, indem sie derselben einen besonderen Charakter prägt — im Sinne der Akuität des Auftretens oder der Anspornung der schon vorhandenen Erscheinungen.

Wenn die Auffassung der Tetanie als einer Intoxikation richtig ist, so würde die bereits erwähnte Tatsache nicht nur vollkommen mit ihr übereinstimmen, sondern sie auch in wertvoller Weise stützen. Während der Gravidität gibt es Stoffe genug, um bei mangelhafter resp. ganz ausgeschalteter Funktion der Epithelkörperchen den gesamten Organismus zu überschwemmen und den Ausbruch der Intoxikationserscheinungen auszulösen. Bedenken wir nur die ausserordentlich reichlichen Stoffwechselausscheidungen, die vom Fötus bei dem rapiden Aufbau seiner Gewebe an den mütterlichen Organismus abgegeben werden, und die für denselben keineswegs gleichgültig sind!

Jetzt möchte ich einige Worte über die trophischen Störungen hinzufügen, damit die Tetaniefrage ganz erledigt werde. Ich verfüge über zu kurze Beobachtungsdauer, um mich in diesem oder jenem Sinne positiv aussprechen zu können Ich berichte deswegen nur das, was ich bis jetzt notiert habe. Ich konnte während meiner zwei Monate dauernden Beobachtung nur bei vier Ratten ausgesprochene und anhaltende trophische Störungen konstatieren. Sie betreffen in erster Linie die Nagezähne und Mund überhaupt, weiter die Augen, Haut usw.

Was zunächst die Veränderungen an den Zähnen anbelangt, so bestehen sie darin, dass die Zähne, unter dem Auftreten der

von Erdheim genau beschriebenen „opacken weissen Flecke“ auf der vorderen Fläche, aufgelockert und abgebrochen werden. Weiter zeigen die Zähne ein abnorm langes Wachstum und abnorme Stellung. Die übermässig lang gewordenen Zähne richten ihre Spitze in mehr oder weniger breitem Bogen gegen das Innere der Mundhöhle, erreichen die entgegengesetzte Wand derselben, und erzeugen dort an der Berührungsstelle Drucknekrosen und Geschwüre. Wegen der Schmerzen vermeiden solche Tiere die Aufnahme jeder insbesondere festen Nahrung, leiden Hunger und werden immer magerer, kachektisch. Auch die Knochen des Gesichts werden scheinbar befallen — sie werden dick und plump. Dazu gesellt sich Conjunctivitis und Rhinitis. Der Pelz wird struppig, aufgerichtet, unschön und fällt aus. Die Haut wird rauh und von Krusten bedeckt. Die Tiere vernachlässigen immer ihre Toilette, werden unreinlich sogar abscheulich. Alles dies verleiht ihnen ein auffallend elendes und blödes Aussehen.

Bei einer Ratte ist schon am 57. Tage nach der Ausrottung der „Ek“ exitus letalis eingetreten und zwar infolge immer zunehmender Kachexie. Das Körpergewicht betrug nur 103 gr! Erwachsenes schon seit zwei Monaten unter der Beobachtung stehendes Tier! Sektionsbefund war sehr interessant. In der Bauchhöhle sind keine Spuren von Fett nachweisbar. Aus dem Netz selbst ist das Fett vollkommen verschwunden; das Netz besteht nur aus den zahlreichen kleinen Vakuolen. Der Magen und Gedärme sind ganz leer und so gereinigt, als ob man sie mit Wasser durchgespült hätte. Sämtliche Organe stark anämisch. Peritoneum ist bedeutend verdickt und von ausgedehnten Ekchymosen durchsetzt. Die Schilddrüse ist ganz atrophisch. Am Oberkiefer ist eine ausgedehnte Drucknekrose vorhanden; es besteht eine Kommunikation zwischen Mund- und Nasenhöhle. Eitrige Stomatitis, Periostitis und Rhinitis. Die Wangen sind stark verdickt und mit dem Oberkiefer verwachsen; alles ist in eine plumpe eiternde Masse umgewandelt.

Es ist bemerkenswert, dass diese Störungen bei uns nicht wie bei Erdheim „am frühesten in der Mitte des zweiten Monates“ eintraten, sondern sich in dem bereits beschriebenen Falle schon am vierzehnten Tage nach der Operation und am vierten Tage nach dem ersten Tetanieanfalle ausgebildet haben (es ist nicht ausgeschlossen, dass sich einige Anfälle der Beobachtung ganz entzogen haben). Ein begünstigendes Moment für das so frühzeitige Auftreten dieser Erscheinungen ist, scheint mir, zweifellos in dem Knirschen und Klappern der Zähne zu suchen. Die auslösende Ursache liegt aber allem Anschein nach nicht hier. Ist sie tropho-neurotischen Ursprungs? Ja, mit diesem Begriff wird

vielleicht zu viel spekuliert. Dr. Iselin meint, vieles spräche für die rein traumatische Entstehung dieser Erscheinungen. Die Zähne sollen infolge des Knirschens abgebrochen werden; das gibt einen Anlass zu dem abnormen nicht gleichmässigen Wachstum und führt sekundär zu Drucknekrosen. Mit der Entstehung der Gaumengeschwüre wird Tür und Tor für die nachträgliche Infektion mit pyogenen Mikroorganismen geöffnet, die dann zu Periostitis, Ostitis und so weiter führen kann.

Inwieferne solche Stellung dieser Frage berechtigt ist, kann nur die histologische Untersuchung der übrigen Knochen entscheiden. Die Knochen sind aufbewahrt, aber ich muss vorläufig auf ihre Untersuchung verzichten.

Wollen wir jetzt uns fragen, warum unsere Tetanie der Erdheimschen gegenüber ziemlich beträchtliche Unterschiede weist, so ist es schwer etwas Sicheres darüber zu sagen, insbesondere wenn wir in Betracht nehmen, dass unsere Tetanieratten nicht durch mikroskopische Untersuchung der Halsorgane kontrolliert wurden. (Bei einer war der anatomische Befund, wie wir früher gesehen haben — Ratte I —, ganz negativ).

Vielleicht kommt es hier auf die Operationstechnik an? Erdheim glühte die „Ek" mittels Galvanokauter aus, ich brauchte nur Messer und Schere. Hat vielleicht das Ausglühen selbst (damit erzeugte Taxine?) irgend welche Rolle (auslösendes Moment) gespielt? Oder umgekehrt — war bei mir ein unbekanntes hemmendes Moment (Verletzung der Schilddrüse, Blutung?) vorhanden? Um dieses Rätsel zu lösen, haben wir auch bei einer Ratte der Kontrollehalber Galvanokauter verwendet. Die Operationsbedingungen waren aber sehr ungünstig. Es war ein sehr grosses, altes Tier, nnd bei solchen sind die „Ek" auffallend klein und schlecht sichtbar, so dass es sich nicht mit Sicherheit sagen lässt, was wir ausgeglüht haben. Das Tier zeigte keine Erscheinungen; nur einmal infolge des Erschreckens (ich habe es plötzlich auf den Nacken mit der Zange angepackt) fing es heftig an zu knirschen. Die anderen Muskelgruppen waren dabei ganz frei von Zuckungen.

Ich kann nicht dieses einmalige, vielleicht rein physiologische Ereignis, als Argument gegen die wertvolle und peinlichst exakte Arbeit Erdheim's ins Feld führen, und muss diesen Versuch einfach für Misserfolg erklären.

Damit schliesse ich die Besprechung der Symptome der Tetanie, die einen Zustand der „Hypo" — resp. „Aparathyreosis" darbietet, und gehe zu dem entgegengesetzten Zustande — der „Hyperparathyreosis."

Zuerst möchte ich einige Worte über die Operationstechnik vorausschicken. Zur Erzeugung der „Hyperparathyreosis" wäre

am besten geeignet das direkte Uebertragen der bereits exstirpierten „Ek“ in den Körper der zu operierenden Ratte. Es liegt klar auf der Hand, dass nur dann man sicher sein könnte, dass die „Ek“ nicht inzwischen zugrunde gegangen sind. Man muss aber zu diesem Zweck über die genügende Assistenz verfügen, insbesondere wenn es sich um Transplantation von mehreren, 8—10 Epithelkörperchen handelt. Die Ratte kann nicht, obwohl sie so widerstandsfähig ist, so lang dauernde Narkose vertragen, damit die „Ek“ von 3—4 Ratten nacheinander entfernt und ihr irgend wohin in die Bauchhöhle eingepflanzt werden. Man darf nicht diese Ratte der Gefahr des Todes aussetzen und die mit so grosser Mühe eroberten „Ek“ auf diese Weise verloren gehen lassen.

Wir haben die sämtlichen Operationen, sowohl die Exstirpation wie Implantation, nur zu zweien ausgeführt und sind zwar in folgender Weise verfahren. Zuerst wurde die notwendige Zahl der Ratten ihrer „Ek“ nacheinander beraubt und „Ek“ in steriler physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt. Im Laufe der letzten Operation wurde die zu implantierende Ratte narkotisiert, gewogen, aufs Brett gespannt; die Bauchdecken wurden in genügender Ausdehnung depiliert und flüchtig desinfiziert. Waren wir mit der Exstirpation fertig, so stand schon diese Ratte zur Verfügung. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde die Milz blossgelegt. Die Milzkapsel wurde auf der breiten Fläche in der Längsrichtung ziemlich tief eingeschnitten; die „Ek“ wurden in die so entstandene Tasche hineingeschoben, das nächstliegende Milzende darüber umgeschlagen, um das Herausfallen der „Ek“ zu verhindern, und die aneinanderliegenden Milzränder zusammengenäht. Es ist eine Modifikation der Payr'schen Methode. Die reine Payr'sche Methode ist bei Ratten nicht zu verwenden, weil die Milz hier sehr dünn, ihre Kapsel sehr zerreissbar, die gebildete Tasche viel zu klein ist, um 4 oder 6 „Ek“ samt den mitexstirpierten Schilddrüsenstückchen beherbergen zu können.

Beabsichtigten wir die sehr bedeutende Zahl der „Ek“ — in einem Falle 10 Stück — zu transplantieren, so wurde die Operation in zwei Sitzungen ausgeführt, indem ein Teil der „Ek“ in die Milz, der andere Teil in die Magenserosa am nächsten Tage eingepflanzt wurde. Mit dem Magen ist viel bequemer zu manipulieren, die Tasche lässt sich hier sehr leicht bilden. Von vornherein besteht aber die Gefahr, dass die sich bildende Narbe infolge ihrer Schrumpfung sämtliche „Ek“ zum Absterben führen wird, auch wenn dieselben überhaupt weiterzuleben fähig wären.

Wollen wir nun in die Versuchskasuistik etwas näher eingehen.

Die Ratte Nr. I. Ausgewachsenes weibliches Tier, 110 gr schwer. Temperatur (im Rectum gemessen) 38,3°.

Operation am 7. XI. 07. Aufmachen der Bauchhöhle. Blosslegen der Milz. Implantation 3 „Ek“ (eines vom Kropf ausgeschält, 2 andere samt anliegenden Stückchen der Schilddrüse — normal). Die Bauchwunde zugemacht: zuerst Peritoneum samt der Muskulatur und Fascie, darüber Haut mit fortlaufender Naht genäht.

8. XI. Das Tier hat sich scheinbar von dem Angriff vollkommen erholt. Sein Verhalten bietet nichts Abnormes.

10. XI. Sehr lebhaft.

11. XI. T. = 38,4°, sonst nihil.

13. XI. T. = 37,9°. Auf den Tisch gebracht, läuft die Ratte nicht herum, sondern sitzt an einer Stelle.

15. XI. T. = 37,2°. Die Hautnaht hat nachgelassen. Die Wunde klafft. Geringe Eiterung.

22. XI. T. = 37,1°. Die Bauchwunde in Granulationsbildung begriffen. Die Trägheit nimmt zu.

25. XI. T. = 37,6°. Das Tier schläft den ganzen Tag. Bei dem Versuche, es aus dem Käfig zu holen, beisst das Tier die anrührende Hand.

28. XI. T. = 37,1°. P. (Herzschlag in tiefer Narkose) = 120. G. (Gewicht) = 170 gr. Getötet.

Sektionsbefund. Thyreoidea scheint normal zu sein. Die „Ek“ sehr klein.

An den Bauchorganen, abgesehen von der allgemeinen Stauungshyperämie, makroskopisch nichts Abnormes. Keine Verwachsungen. Herz sehr stark kontrahiert — kein Tropfen Blut drinnen. Milz ins Netz gehüllt und teilweise mit ihm verwachsen. Sehr derbe bindegewebige Schwiele vereinigt die Milzränder. Die Ratte ist gravid — im Utero 6 kleine Fötus. Im Netz und in den seitlichen Bauchpartien kolossale Fettablagerung.

Mikroskopischer Befund. Der histologischen Untersuchung wurden hier und in allen folgenden Fällen 1. die Epithelkörperchen und 2. die Organe, in denen die fremden „Ek“ eingepflanzt wurden, unterzogen. In jedem Falle wurden diese Organe, d. h. Milz und Magen, in eine Schnittserie zerlegt. Jeder dritte, seltener vierte Schnitt wurde aufbewahrt und gefärbt. Es gab mir infolge dessen eine ziemlich grosse Zahl der mikroskopischen Präparate. Färbung mit Hämalauneosin und Van Gieson-Weigert.

Epithelkörperchen — im ersten Falle — haben, den normalen „Ek“ gegenüber, ziemlich beträchtliche Veränderungen erlitten. Ihr lockeres Gefüge ist verloren gegangen. Sie scheinen

viel zellreicher als normal zu sein. Die Zellen sind dicht aneinander gedrängt. Follikuläre Struktur verwischt. Es ist ganz unmöglich, die früher erwähnten zwei Zellentypen — oxyphilen und Hauptzellen zu unterscheiden. Nach dem Tinktionsvermögen ihres Protoplasmas können vielleicht alle Zellen als oxyphile bezeichnet werden, obwohl dieser Ausdruck nicht ganz streng den Tatsachen entspricht. In den Kernen sehr deutliches, grobfaseriges Chromatingerüst sichtbar.

Milz. Zwischen zwei Milzabschnitten hat sich ein Abszess gebildet, teilweise schon in Organisation begriffen. Sehr feste bindegewebige Abszessmembran. Derselben von aussen her, teilweise auch der Milzkapsel liegt Pankreas an. Hie und da dringen von der Abszessmembran bindegewebige Sprossen zwischen die Pankreasläppchen ein. Einzelne Follikel sieht man auch in der Eiterkapsel eingebettet liegen. Von der Schilddrüse und den „Ek" nichts zu finden. Alles wurde wahrscheinlich im Eiter aufgelöst und resorbiert. An einigen Präparaten, dort, wo die zwei Milzstücke zusammenstossen, liegen zwei, drei zirkumskripte Gebilde mit konzentrisch verlaufenden Gewebsfasern; ziemlich grosse, bläschenförmige Kerne erinnern vielleicht an die der „Ek"; es lässt sich jedoch nicht mit Sicherheit sagen, was hier vorliegt — die Struktur hat zu grosse Veränderungen erfahren.

Die Ratte Nr. 2. Ausgewachsenes, männliches Tier, 210 gr schwer.

Operation am 8. XI. 07. Laparotomie. Implantation von 4 „Ek" in die Milz nach der früher geschilderten Methode.

10. XI. T. = 37°. Das Tier scheint ganz normal zu sein.

13. XI. T. = 36,2° (?). Status idem.

15. XI. T. = 37,1°.

17. XI. T. = 36,6°. Bauchwunde von aussen her infiziert. Geringe seröse Sekretion. Sonst nichts Abnormes.

22. XI. T. = 37,4°. Das Tier verliert allmählich seine Lebhaftigkeit und wird böse.

25. XI. T. = 37,2°. P. (in tiefer Narkose) = 160.

1. XII. T. = 37,2°. Schläfrig und träge.

7. XII. T. = 36,5°. P. = 172. G. = 255 gr. Getötet.

Sektionsbefund. Schilddrüse relativ gross. „Ek" scheinbar von normaler Grösse und Farbe. An den innern Organen makroskopisch nichts Pathologisches. Keine Adhäsionen. In der Bauchwand, der Operationsnarbe entsprechend, ein bohnengrosses Infiltrat. Milz vollkommen frei, nur das Ende, welches „Ek" enthalten soll, ist locker vom Netz umgeben. Keine Eiterung. Beträchtliche Fettwülste in den seitlichen Bauchpartien und im Netz.

Mikroskopischer Befund. Epithelkörperchen. Die Zellen sind zahlreich und dicht angeordnet. Die Zellkerne scheinen vielleicht etwas kleiner als normal zu sein und von länglich-ovaler Form. Grobfaseriges Chromatingerüst; am Rande deutlicher Saum. Protoplasma gut mit Eosin tingiert. Deutliche Vakuolisierung. Im Parenchym sind zahlreiche ziemlich breite Spalten vorhanden. Man bekommt den Eindruck, als ob sich das Parenchym vom bindegewebigen Stroma retrahiert hätte. Ueberall schön ausgebildete Palissadenreihen.

Milz. Auf der stumpfen Milzkante, locker mit ihr verbunden, „reitet" Pankreas. Von den transplantierten „Ek" keine Spuren nachweisbar. Ebenfalls ist auch die Schilddrüse verschwunden, nur hie und da lassen sich noch einzelne degenerierte Follikel nachweisen.

Die Ratte Nr. 3. Erwachsenes Tier, 240 gr schwer. Zweizeitige Operation.

Operation am 11. XI. 07. Erste Sitzung. Laparotomie. Implantation von 4 „Ek" in die Milz. Bauchdecke sorgfältig genäht.

12. XI. Zweite Sitzung. Aufmachen der Bauchhöhle an derselben Stelle. Blosslegen des Magens. Abermalige Einpflanzung von 4 „Ek".

15. XI. T. = 35,3° (??). Heilung der Bauchwunde per primam. Im Verhalten des Tieres nichts Auffallendes.

17. XI. T. 37,6°. Derselbe Zustand.

22. XI. T. = 37,2°. Sonst nihil.

25. XI. T. = 36,8°. P. (in der Narkose) = 180.

29. XI. T. = 36,7°. Auffallende Trägheit.

8. XII. T. = 37,1°. Sehr böse. Man kann nicht mit blosser Hand berühren. Seinem Kollegen Nr. 4 hat das Tier eine ganze Pfote abgebissen.

16. XII. T. = 38°. P. = 168. G. = 310 gr. Getötet.

Sektionsbefund. Schilddrüsse ziemlich gross. Die „Ek" auffallend klein. An einer Seite fast gar nichts zu finden. Befund an den innern Organen negativ. In der Bauchdecke keine Spur von Infiltrat. Eine Synechie zwischen Netz und Bauchdeckennarbe. Milz gut zusammengeheilt und von Netz gehüllt. Die Implantationsstelle am Magen fühlt sich sehr derb an. Bedeutende Fettablagerung.

Mikroskopischer Befund. Epithelkörperchen. Von einem „Ek" ist nur ein kläglicher Ueberrest geblieben, an dem aber die Struktur vollkommen erhalten ist. Alles Uebrige hat sich in eine bindegewebige Masse umgewandelt. Das andere „Ek" bietet ganz ähnliches Bild wie bei Nr. 2, nur die Fähig-

keit des Protoplasmas, sich mit Eosin zu tingieren, ist hier vielleicht noch mehr ausgesprochen. Die Kerne sind gleichmässig gross und rund.

Milz. Die implantierten Stücke der Schilddrüse, abgesehen von zwei im Zerfall begriffenen Resten, sind nicht mehr nachzuweisen. Die Epithelkörperchen sind auch gänzlich verschwunden.

Im Magen ist ebenfalls nichts von den eingepflanzten vier Schilddrüsestücken samt ihren „Ek“ zu finden. Alles ist resorbiert und durch neugebildetes Bindegewebe substituiert.

Die Ratte Nr. 4. Erwachsenes Tier, 250 Gramm schwer. T. = 37,2°. Operation am 19. XI. 07. Implantation von 6 „Ek“ in die Milz.

20. XI. Abermalige Einpflanzung von 4 „Ek“ in die Magenserosa. Die Wundränder so fest zusammengeklebt, dass man eine frische Inzision der Muskulatur und Peritoneums vornehmen musste.

21. XI. Niedergeschlagenheit. Das Tier kauert an einer Stelle, geht sehr ungern und langsam herum. Der Gang ist dabei unsicher. Die angelegte Hand fühlt zeitweiliges Schwirren in der Rumpfmuskulatur. Atmung scheint verlangsamt zu sein.

22. XI. T. = 37,1°. Vollkommene Erholung.

25. XI. T. = 37,1°. P. (in der Narkose) = 160.

29. XI. Geringe Eiterung in der Bauchwunde.

1. XII. T. = 36°. Nicht munter. Scheinbares Unwohlsein.

8. XII. T. = 37,4°. Die Bauchwunde ist unter der Schorfbildung geheilt. In der Nacht hat das Tier im Kampf mit der Ratte Nr. 3 fast ganze Pfote verloren.

20. XII. Immer mehr zunehmende Trägheit. T. = 37,5°. P. = 120. G. = 270 gr. Getötet.

Sektionsbefund. An der Schilddrüse nichts Abnormes. Die „Ek“ ziemlich gross und deutlich sichtbar. Milz schön zusammengeheilt. Am Magen an der Implantationsstelle ein derber haselnussgrosser Knoten. Magen zeigt leichte Einschnürung. Sonst nichts Pathologisches. In der Bauchwand kein Infiltrat; keine Adhäsionen mit inneren Organen.

Mikroskopischer Befund. Epithelkörperchen — bieten den normalen gegenüber die schon mehrmals geschilderten Veränderungen in Bezug auf ihre Alveoläre Struktur, die Grösse und die Zahl der Zellen, die Tinktionsfähigkeit des Protoplasmas und den feinen Bau des Chromatingerüstes.

Magen. Hier sind die Heilungsvorgänge für die mikroskopische Untersuchung noch ungünstiger ausgefallen als im vorhergehenden Falle. Man sieht an sämtlichen Präparaten nur mächtige Stränge des Bindegewebes, die nach allen Richtungen

ziehen und sich zu einem grobfaserigen Wabenwerk verflechten. Von der Schilddrüse und den „Ek“ findet man gar nichts. Es hat sich Eiter in zwei durch eine Einschnürung von einander getrennten Gruben angesammelt; dieser Eiter war allem Anschein nach die Ursache der Auflösung und Einschmelzung der Schilddrüse und der „Ek“.

Milz. In einer Nische, die von zwei Milzabschnitten und dem sie vereinigenden Netz gebildet ist, hat sich ein grosses, aus mehreren Lappen bestehendes Stück des Pankreas eingelagert. Man sieht sehr zahlreiche, gut von der Umgebung sich differenzierende Langerhan'sche Inseln.

Was die Epithelkörperchen betrifft, so findet man trotz sorgfältiger Untersuchung gar nichts, was an ihre charakteristische Struktur erinnern könnte — sie sind samt ihren miteingepflanzten Schilddrüsenstückchen spurlos verschwunden.

Die Ratte Nr. 5. Erwachsenes weibliches Tier, 180 gr. schwer.

Operiert am 22. XI. 07. P. (in der Narkose) = 146. Implantation von sechs Epithelkörperchen in die Milz.

24. XI. Keine abnorme Erscheinungen.

25. XI. T. = 36,6° sehr lebhaft.

1. XII. T. = 37,5° status idem. Die Ratte ist gravid.

8. XII. T. = 37,9°. In der Bauchwand ist ein ziemlich ausgedehntes Infiltrat nachweisbar, von der Laparotomiewunde ausgehend.

21. XII. Entbindung. Nichts Abnormes. Ebenfalls in den folgenden Tagen.

Mit Rücksicht auf die Kleinen musste ich auf die pathologisch-anatomische Untersuchung in diesem Falle verzichten.

Wollen wir jetzt rasch und kurz unsere Versuchskasuistik überblicken und zusammenfassen. Wir müssen dabei den histologischen Befund vorläufig bei Seite lassen, und von dem Standpunkte ausgehend, als ob die beabsichtigte „Hyperparathyreosis“ gelungen wäre, uns mit rein klinischem Material beschäftigen.

Wie wir früher schon gesehen haben, ist die Hyperplasie der Schilddrüse — also die „Hyperthyreosis“ — mit gewissen konstanten Erscheinungen seitens des Zirkulationsapparates und des Nervensystems verknüpft. Was gibt uns nun die klinische Beobachtung aller dieser Fälle von „Hyperparathyreosis“? Die Antwort ist sehr einfach — gar nichts.

jedenfalls nicht viel. Die Ratte ist in dieser Hinsicht kein gut dazu geeignetes Tier. Weder Puls, noch Temperatur, noch psychisches Benehmen lässt sich genau kontrollieren. Puls, resp. Herzschlag ist kolossal frequent und ganz von den Atmungsbewegungen bedeckt. Direktes Zählen ist unmöglich. Ich versuchte den Herzschlag in der Narkose zu zählen; aber das ist nicht vom grossen Nutzen, weil der Puls je nach dem Grade der Narkose beträchtlichen Schwankungen unterliegt. Deswegen sind die auf diese Weise gewonnenen Zahlen meines Erachtens nicht zu verwerten.

Was die Temperatur betrifft, so liegt hier die Sache etwas günstiger, aber doch darf man nicht absolute Bedeutung den Temperaturtabellen zuschreiben, da das Messen selbst mit grossen Schwierigkeiten verbunden ist. Das Tier dreht und wendet sich unter der Hand, wenn es auch ins Tuch gewickelt ist, macht so brüske Bewegungen, dass eine Gefahr der Perforation besteht; der Thermometer gleitet sehr häufig aus dem Rectum heraus.

Aber schon abgesehen davon, bieten die oben beigegebenen T-Tabellen an und für sich nichts Konstantes. Ja, wenn man will, kann man vielleicht eine geringe Temperaturabnahme konstatieren; aber ob mit Recht, ist sehr fraglich. Jedenfalls — und das ist das Wichtigste — es besteht keine Gesetzmässigkeit zwischen der T-Abnahme und dem Grade der vermutlich erzeugten Hyperparathyreosis.

Sicher festzustellen ist nur die ziemlich beträchtliche Körpergewichtszunahme 20—70 gr in einem Monate durchschnittlich. Aber auch diese Erscheinung ist wohl mehr auf die sitzende Lebensweise und intensive Fütterung mit Milch und Brot zurückzuführen, als auf Einfluss der Einverleibung einer überschüssigen Zahl der „Ek", obwohl auch dieser Einfluss nicht ganz auszuschliessen sei.

Auffallend ist die ausnahmslos bei allen Ratten konstatierte Schwerfälligkeit, Schläfrigkeit und Bösheit. Sind die zwei ersteren auf die grosse Fettablagerung zurückzuführen? oder — ist hier eine Beeinträchtigung der psychischen Funktionen anzunehmen — lässt sich aus nahe liegenden

Gründen nicht entscheiden. Was die Bösartigkeit anbelangt, so kann es Einbildung sein, obwohl die zahlreichen Bisswunden, welche ich gerade von diesen Ratten erlitten habe, sicher keine Einbildung darstellten.

Um mich zu überzeugen, ob die Hyperparathyreosis das Wachstum zu beeinflussen vermag, habe ich vier 14 Tage alte Ratten operiert. Und zwar haben die zwei weissen, 13 und 15 gr schweren Ratten je zwei „Ek", die zwei bunten je 18 gr schweren Ratten je vier „Ek" unter die Kopfhaut implantiert erhalten. Der Erfolg war folgender: nach einem Monate zeigten die weissen Ratten Körpergewicht von 70 und 90 gr; vier Kontrolltiere aus demselben Wurf, die ursprünglich das gleiche Körpergewicht hatten, jetzt waren 65—75—65—67 gr schwer. Die bunten Ratten, am selben Tage gewogen, zeigten Körpergewicht von 60 und 60 gr, die Kontrolltiere aus demselben Wurf —50—48—48 gr. Wir sehen aus diesen Zahlen, dass die „epithelisierten" Tierchen ihren normalen Wurfsgeschwistern gegenüber an Gewicht zugenommen haben. Vergleichen wir aber die Tiere von zwei verschiedenen Rassen, so fällt uns ein, dass die bunten, ursprünglich schwereren Ratten jetzt viel geringere Zahlen zeigten als die weissen, obwohl die Fütterung die gleiche war. Ist daran die aufs Doppelte intensivere Hyperparathyreosis schuld? Ich glaube — nein, weil auch die normalen bunten Ratten, wie es aus den beigeführten Zahlen ergibt, viel geringere Gewichtszunahme aufweisen. Es ist wahrscheinlich Eigentümlichkeit der Rasse, dass den weissen Ratten ein viel rascheres Wachstumsvermögen zukommt.

Jetzt wenden wir uns zu dem objektiven pathologisch-anatomischen Befunde zu. Dieser Befund in sämtlichen Fällen der Hyperparathyreosis ist konstant insoferne, als man in den Organen wo die Transplantation stattgefunden hatte, kein „Ek" nachzuweisen imstande ist. Wenn auch im ersten Falle (Ratte Nr. 1) zwei Gebilde vorhanden sind, deren Struktur, wie oben erwähnt, an diejenige der „Ek" erinnert, so darf es noch nicht damit gesagt werden, dass sie sicher

„Ek“ sind. Jedenfalls ist ihre Struktur so verändert, dass diese vermutlichen „Ek“ den normalen und funktionierenden „Ek“ keineswegs entsprechen können. Sie machen den Eindruck, als ob sie in Substitution durch Bindegewebe und Resorption begriffen seien. In allen anderen älteren Fällen der Hyperparathyreosis hat sich dieser Prozess wahrscheinlich schon vollzogen, und man findet dort trotz sorgfältiger Untersuchung keine Spuren von Epithelkörperchen.

Dieser Befund würde vollkommen mit den Angaben eines italienischen Forschers Pepere übereinstimmen, der auf Grund seiner zahlreichen Experimente gewiesen hat, dass die Epithelkörperchen nur dann einheilen können, wenn die eigenen „Ek“ dem Tiere beraubt sind, mit anderen Worten, dass ein Zustand der Hyperparathyreosis nicht zu erzeugen ist. Dem tierischen Organismus kommt ein bestimmter Grad der Funktion der so wichtigen Organe wie „Ek“ zu, und er wehrt sich mit auffallender Hartnäckigkeit gegen das Auftreten einer Hyperfunktion. Seine eigene „Ek“ erfahren dabei gewisse für mich nicht zu erklärende Veränderungen ihrer Struktur. — Es ist sehr interessant, dass bei einer Tetanieratte, die ich der Kontrolle halber getötet und mikroskopisch untersucht habe, ein kleiner zurückgebliebener „Ek“-Rest dasselbe Bild bietet, wie diese veränderten „Ek“. Ja, dort können die stattgefundenen Veränderungen im Sinne einer kompensatorischen Hyperplasie der spezifischen Gewebselemente erklärt werden. Aber hier? Was hätte hier die Hyperplasie zu tun? Und andererseits wird die Fähigkeit der „Ek“ sich zu hyperplasieren von vielen Seiten überhaupt bestritten. — Es muss hier noch das eine berücksichtigt werden. Die „Ek“ unterliegen, wie erwähnt, schon makroskopisch ziemlich beträchtlichen Schwankungen, in Bezug auf ihre Grösse und Farbe. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, dass auch die mikroskopischen Eigenschaften zwischen sehr breiten Grenzen schwanken können, ohne dabei physiologische Norm zu überschreiten: sie können z. B. bald wenig, bald mehr zellreich erscheinen u. s. w.

Es wäre noch ein Umstand zu erklären. Nach unserem Verfahren wurden die entfernten „Ek“ einige Zeit lang in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt. Es ist deshalb nicht absolut ausgeschlossen, dass sie nicht inzwischen zu grunde gegangen sind, bevor sie noch implantiert wurden. Ich habe mir selbst diesen Einwand, der auf den ersten Blick einen Grund für sich zu haben scheint, gestellt. Dies ist wenig wahrscheinlich. Die Operation dauert nicht so lange, damit die exstirpierten Organe, insbesondere wenn sie von der warmen physiologischen Kochsalzlösung umgespült werden, leicht an ihrer Lebensfähigkeit eingebüsst hätten. Und weiter, falls auch die ersten „Ek“ zugrunde gegangen sind, so müssen doch die zuletzt entfernten und sogleich übergetragenen, also wenig gefährdeten „Ek“ zur Anheilung kommen, wenn sie überhaupt dazu fähig sind.

Trotz dieser Erwägung haben wir, um den erwähnten Einwand wegfallen lassen zu können, bei einer Ratte eine direkte Überpflanzung der frisch exstirpierten „Ek“ in die Magenserosa vorgenommen. Leider kann ich vorläufig nicht etwas über das weitere Schicksal dieser „Ek“ berichten, denn die betreffende Ratte war gravid und hat zwei Wochen nach der Operation sechs Kleine geboren, und konnte deswegen bis jetzt nicht getötet werden.

Es fragt sich jetzt erstens, ob die „Ek“ überhaupt an einer anderen Körperstelle einheilen können, und zweitens, ob sie in diesem Falle dauernd zu funktionieren vermögen. Die erste Frage wurde schon von vielen Seiten (Enderlen, Payr, Pepere, Leischner) im positiven Sinne beantwortet; die zweite bleibt zurzeit noch offen.

Wir haben in dieser Hinsicht auch drei Experimente gemacht, und zwar haben wir bei einer Ratte (es war die schon früher beschriebene Ratte IV, die während eines Tetanieanfalles eingegangen ist) die „Ek“ entfernt und in die Magenserosa eingepflanzt. Bei zwei anderen Ratten haben wir gleichzeitig eine gekreuzte Implantation der „Ek“ ausgeführt, indem die „Ek“ von einer Ratte in die Magenserosa der anderen, und umgekehrt die „Ek“ der zweiten in die

Magenserosa der ersten übergetragen wurden. Auf diese Weise haben wir zwei Tiere hergestellt, die ihrer eigenen „Ek“ beraubt wurden und anstatt dessen fremde „Ek“ im Magen enthielten.

Der Erfolg war bei diesen drei Kontrolltieren sehr interessant.

Die Ratte IV, auf die ich nochmals zurückkommen muss, hat sich nach dem ersten früher geschilderten sehr starken Tetanieanfall vollkommen erholt und zeigte im Laufe eines Monates keine Erscheinungen. Man kann also, glaube ich, annehmen, dass die implantierten „Ek“ zur Anheilung gekommen sind und infolge dessen die weiteren Tetanieerscheinungen während eines Monates hintanzuhalten vermochten. Dann kam neue Gravidität, und damit wurden an die „Ek“ höhere Anforderungen gestellt. Die „Ek“, die ohne dies schon in ihren Lebensäusserungen beeinträchtigt wurden, waren nicht imstande diese erhöhten Anforderungen zu überwinden. Es kam zu so intensivem Tetanieanfall, dass die Ratte den Krämpfen erlag. Mikroskopische Untersuchung des Magens ergab, dass die „Ek“ samt ihren Schilddrüsenstückchen schliesslich zugrunde gegangen sind. An den betreffenden Präparaten findet man zwischen den Serosaflächen zwei ziemlich grosse Höhlen mit homogenen scholligen Massen, aber von „Ek“ gar nichts. In der Umgebung findet man hie und da noch vereinzelte Schilddrüsenfollikel.

Ebenfalls ist man nicht imstande in einem Falle von „gekreuzter Einpflanzung“, der drei Wochen nach der Operation getötet wurde, etwas vom transplantierten „Ek“-Gewebe nachzuweisen; auch hier sind die „Ek“ spurlos verschwunden.

Nach meinen Versuchen also gehen alle transplantierten „Ek“ — seien es eigene, seien es fremde — schliesslich zugrunde, wenn sie auch einige zeitlang normal funktioniert haben (was übrigens noch nicht bewiesen ist).

Wenn das richtig ist, so taucht von selbst die Frage auf, ob nicht der Vorschlag Leischner's*), ein „Ek“ dem

*) Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 84. Heft 1, p. 208.

Menschen zwecks der Behandlung der schon eingetretenen Tetanie zu transplatieren, zu frühzeitig ist. — Mögen die Heilungsvorgänge für die „Ek“ in anderen Organen günstiger als im Magen sein, mögen meine Versuche nicht lege artis ausgeführt sein, so hatte doch Leischner, meines Erachtens, keinen Grund, seinen Vorschlag zu machen, weil er noch nicht in den von ihm berichteten Versuchen nachgewiesen hat, dass die transplantierten „Ek“ dauernd zu funktionieren vermögen, wenn auch sie momentan zur Anheilung gekommen sind. Ich will nicht damit diese Fähigkeit der „Ek“ bestreiten, keinesfalls, aber sie muss doch experimentell bewiesen werden. Was für Zweck hätte solche Transplantation für Tetaniekranken, wenn die „Ek“ nach mehr oder weniger kurzer Zeit absterben sollen. Diese Frage ist vom klinischen Standpunkte so wichtig, dass man nicht ohne weiteres irgend einen wenig berechtigten Aufschluss geben darf. Die Frage bedarf noch weiterer genauerer Forschung. —

Versuchen wir jetzt alles bis jetzt Gesagte zusammenzufassen, so haben wir vor uns folgende Ergebnisse:

1. Die „Ek“ sind konstante Organe von drüsenähnlichem Bau und charakteristischer Struktur.

2. Ihre Selbständigkeit ist durch die entwickelungsgeschichtliche Forschung festgestellt.

3. Die Funktion der „Ek“, derjenigen der Schilddrüse gegenüber, besteht in der Neutralisierung der giftigen Stoffe, die irgendwo im Körper gebildet sind.

4. Tetanie stellt eine Intoxikation dar, die durch den Ausfall dieser Entgiftungsorgane verursacht ist.

5. Die Tetanie bei unseren Tieren zeigte dem Erdheimschen-Typus gegenüber einen von vorneherein chronischen Verlauf.

6. Die Schwangerschaft hat einen unbestrittenen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit.

7. Die trophischen Störungen traten bei uns viel frühzeitiger ein, als das Erdheim angegeben hat.

8. Die Transplantation von überschüssigen „Ek“ bewirkt fast keine klinischen Erscheinungen.

9. An den zurückgelassenen eigenen „Ek“ sind unerklärliche konstante Veränderungen nachweisbar.

10. Sämtliche eingepflanzte „Ek“ gehen zugrunde und werden resorbiert.

11. „Hyperparathyreosis“ ist nicht zu erzeugen.

12. Auch nach der Ausrottung der eigenen „Ek“ scheinen die implantierten „Ek“ zu dauernder Funktion (wenigstens im Magen) nicht fähig zu sein.

Zum Schlusse sei es mir erlaubt, meinem hochgeehrten Lehrer, Herrn Prof. Wilms, der mich zu dieser Arbeit angeregt hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen: er war der erste, der meine Gedanken auf die selbständige Forschung einer wissenschaftlichen Frage richtete, und meine ersten unsicheren Schritte in diesem rätselvollen Gebiete führte.

Ebenfalls bin ich Herrn Assistent Dr. Iselin für den gefälligen Beistand mit Rat und Hand zum besten Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

Benjamins. Über die Glandulae parathyreoideae (Epithelkörperchen). Zieglers Beiträge. 1902. Bd. XXXI, p. 143.

v. Ebner. Von den Beischilddrüsen. Koellikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 1902. Bd. III, p. 325.

Enderlen. Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Mediz. u. Chir. 1898. Bd. III, p. 474.

Walbaum. Untersuch. über die Bedeutung der Epithelkörperchen bei Kaninchen. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903. XII, p. 298.

Erdheim. Tetania parathyreopriva. Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Mediz. u. Chir. 1906. Bd. XVI, 4.—5. Heft.

Frankl Hochwart. Die Tetanie.

Pineles. Über die Funktion der Epithelkörperchen. Sitzungsber. der kaiserl. Akad. d. Wissenschaft. Wien 1904. Bd. CXIII, p. 199.

— Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelk. Mitteil. aus d. Grenzgeb. 1904. Bd. XIV, p. 120.

— Behandlung der Tetanie durch Fütterung mit der Epithelkörperchensubstanz.

Hagenbach. Experimentelle Studie über die Funktion der Schilddrüse u. d. Epithelk. Mitteil. aus dem Grenzgeb. 1907. Bd. XVIII.

Leischner. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 84, Heft 1, p. 208.

Bing. Tetanie und Parathyreoid-Drüsen. Sammelreferat.

Wiener klinische Wochenschrift 1906 u. 1907.

Kocher-Kraus. Über die Pathologie der Schilddrüse. München. Med. Woch. 1906, Nr. 18.

Pepere. Archiv de biologie italiene 1907.